

# RITM CIRCADIAN, MELATONINĂ, SOMN, DURERE, CEFALEE – RELAȚII ȘI IMPORTANȚA CLINICĂ. SINTEZĂ

<sup>1,2</sup>Adrian LUPUȘOR, <sup>3</sup>Doina SPÎNU, <sup>1</sup>Stela ODOBESCU,  
<sup>1,2</sup>Victor VOVC, <sup>1,2</sup>Ion MOLDOVANU,

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, RM,

<sup>2</sup>Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, RM,

<sup>3</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș, RO

## Rezumat

Sindromul algic și tulburările de somn sunt unele din cele mai actuale probleme medicale cauzate de modul modern de viață. Prevenția, diagnosticarea și tratamentul acestora la momentul actual încep să aibă o nouă abordare și anume prin prisma ritmului circadian. Ultimele cercetări demonstrează ubicuitatea și importanța ritmurilor biologice sincronizate de nucleul suprachiasmatic și genele-ceas ale tuturor celulelor corpului uman. Sincronizarea se realizează atât între toate procesele fiziologice interne ale organismului, cât și între organism și mediul înconjurător, principalul factor extern care participă la această sincronizare este lumina, iar principalul neuromediator implicat în sincronizarea organismului cu mediul extern este melatonina. Melatonina influențează un șir de procese fundamentale ale sistemului nervos atât prin intermediul unei varietăți mari de receptori proprii, cât și prin receptorii altor sisteme neuroaminergice. Efectul principal al stimulării acestor receptori este inhibiția SNC în cadrul pregătirii organismului pentru somn și apoi declanșarea și menținerea somnului. Totodată, melatonina participă în activarea unor procese imuno-modulatoare. Dereglarea secreției melatoninei ca urmare a modificării timpului și frecvenței expunerii la factorii externi determină dereglarea ritmului circadian și a funcțiilor acestuia, în special a somnului. În același timp, la pacienții care suferă de diverse sindroame algice, dereglarea ritmului circadian poate influența negativ sistemele antalgice și astfel acutiza și prelungi durerea. Acest fapt este valabil și pentru sindroamele cefalalgice, tot mai multe cercetări demonstrând influența tulburărilor de ritm circadian (inclusiv și tulburările de somn) asupra patogenezei cefaleei.

**Cuvinte-cheie:** ritm circadian, melatonină, somn, durere, cefalee

**Summary. Circadian rhythm, melatonin, sleep, pain, headache - relationships and clinical significance. Synthesis.**

Pain and sleep disorders are some of the most current medical problems caused by the modern way of life. Their prevention, diagnosis and treatment are currently beginning to have a new approach, namely in terms of the circadian rhythm. Recent research demonstrates the ubiquity and importance of biological rhythms synchronized by the suprachiasmatic nucleus and clock genes of all cells in the human body. Synchronization is achieved both between all internal physiological processes of the body and between the body and the environment, the main external factor participating in this synchronization is light, and the primary neurotransmitter involved in synchronizing the body with the external environment is melatonin. Melatonin influences many fundamental processes in the nervous system both through a wide variety of its receptors and through the receptors of other neurotransmitter systems. The main effect of stimulating these receptors is central nervous system inhibition in the body's preparation for sleep and then triggering and maintaining sleep. Also, melatonin participates in the activation of immuno-modulatory processes. Melatonin secretion disturbances due to changes in the time and frequency of exposure to external factors cause disorder of the circadian rhythm and its functions, especially sleep. At the same time, in patients suffering from various pain syndromes, circadian rhythm disorder can negatively affect analgesic systems and thus exacerbate and prolong the pain. This is also true for headache syndromes, with more and more research demonstrating the influence of circadian rhythm disorders (including sleep disorders) on the pathogenesis of headache.

**Key-words:** circadian rhythm, melatonin, sleep, pain, headache

**Резюме. Циркадный ритм, мелатонин, сон, боль, головная боль - взаимосвязи и клиническое значение. Синтез.**

Болевой синдром и нарушения сна - одни из самых актуальных медицинских проблем, вызванных современным образом жизни. Их профилактика, диагностика и лечение приобретают в настоящее время новый подход, а именно с точки зрения циркадного ритма. Недавние исследования демонстрируют повсеместное распространение и важность биологических ритмов, синхронизируемых супрахиазматическим ядром и часовыми генами всех клеток человеческого тела. Синхронизация достигается как между всеми внутренними физиологическими процессами организма, так и между телом и окружающей средой. Основным внешним фактором, участвующим в этой синхронизации, является свет, а основным нейротрансмиттером, участвующим в синхронизации организма с внешней средой, является мелатонин. Мелатонин влияет на ряд фундаментальных процессов в нервной системе как через множество собственных рецепторов, так и через рецепторы других нейроаминергических систем. Основным эффектом стимуляции этих рецепторов является торможение ЦНС при подготовке организма ко сну, а затем запуск и поддержание сна. В то же время мелатонин участвует в активации иммуномодулирующих процессов. Нарушение секреции мелатонина из-за изменения времени и частоты воздействия внешних факторов вызывает нарушение циркадного ритма и его функций, особенно сна. В то же время у пациентов, страдающих различными болевыми синдромами, нарушение циркадного ритма может негативно влиять на анальгетические системы и, таким образом, усиливать и продлевать боль. Это также верно и для синдромов головной боли, поскольку все больше и больше исследований демонстрируют влияние нарушений циркадного ритма (включая нарушения сна) на патогенез головной боли.

**Ключевые слова:** циркадный ритм, мелатонин, сон, боль, головная боль.

**Introducere.**

Somnul și durerea au multe componente comune la nivel de structuri anatomice, circuite neuronale și neuromediatorii. De asemenea, atât somnul, cât și durerea sunt mecanisme oscilatorii. Oscilarea somnului este cel mai ușor de înțeles – schimbarea somnului pe timp de noapte cu starea de veghe pe timp de zi, iar aceste alternări se repetă fiecare 24 ore și au loc în cadrul ritmului circadian. Mai mult ca atât, există oscilații în structura propriu-zisă a somnului, astfel pe parcursul unui somn de noapte are loc alternarea repetată a somnului lent cu somnul paradoxal. Durerea, la fel oscilează – intensitatea și caracterul ei la aceeași persoană, în aceeași criză variază pe parcursul zilei, iar crizele algice se pot repeta fiecare zi într-o perioadă anumită a ritmului circadian. Astfel,

caracteristicile importante ale durerii depind de faza ritmului circadian: fie din cauza oscilațiilor circadiene a factorilor care cauzează durerea, fie din cauza oscilației ritmice, circadiene a componentelor neuronale responsabile de procesarea durerii.

Totodată, apariția unor modificări în buna derulare a oscilărilor unuia din aceste procese (somnului sau durerii) va avea repercursiuni asupra celui alt proces. Astfel, un somn insuficient (mai puține ore dormite decât necesită organismul dat) sau de calitatea nesatisfăcătoare (scurtarea sau lipsa fazelor profunde de somn) va duce la creșterea intensității durerii și va diminua toleranța la durere (va scădea pragul algic). Mecanismele oscilatorii asociate durerii pot fi influențate la fel și de cronotipul persoanei (matinală - privighetoare sau visperală - bufniță). [1] În același

timp, durerea poate acționa diferit asupra stării de veghe și somn. Astfel, **durerea acută** acționează ca un factor care stimulează starea de vigilență, respectiv scade calitatea și cantitatea somnului. Aceasta se explică prin declanșarea unor comportamente orientate spre reacția de fugă sau luptă. Pe când, **durerea cronică** inhibă starea de vigilență, instaurându-se o stare de repaus pentru a proteja și reface organul afectat sau pentru a proteja corpul de stimulii periculoși [3].

Toate aceste aspecte oscilatorii descrise anterior depind și sunt orchestrate de un sistem de sincronizare (SS) sau altfel spus de ceasul biologic al organismului. Acest ceas are funcția de a coordona și sincroniza toate procesele fiziologice ale corpului uman. SS este format din ceasul central, reprezentat de nucleul suprachiasmatic (NSC) din hipotalamus și ceasurile periferice reprezentate de „gene-ceas” la nivelul fiecărei celulă [2]. Toate organismele vii posedă acest sistem de sincronizare care orchestrează fiecare proces și funcție biologică, de la nivelul genic până la organ. În rezultatul activității acestui sistem de sincronizare se formează mai multe tipuri de procese care se repetă cu o regularitate anumită, formând diferite ritmuri biologice.

Diversitatea ritmurilor biologice este mare, variind între câteva secunde și câțiva ani. Printre ace-

tea cel mai studiat este ritmul circadian, care durează în jur de 24 de ore. Ritmul circadian cuprinde toate procesele fiziologice și comportamentale care decurg într-un organism timp de o zi [4]. Mai există și ritmuri infradiene (cicluri care au o durată mai mare de 24 de ore, de exemplu ciclul menstrual la femei) și ritmuri ultradiene (cicluri cu o durată mai mică de 24 de ore – respirație, contracția cordului, procesele de alimentare etc).

### Ritmul circadian

Rolul ritmului circadian în viața umană este cunoscut de mult timp. Noțiunea de ritm circadian a fost introdusă de către Franz Halberg în 1959 producând o revoluție în înțelegerea proceselor corpului uman. S-a descoperit că ritmul circadian este implicat în diferite procese fiziologice: ciclul somn-veghe, reglarea temperaturii corporale, secreția hormonală, diviziunea și proliferarea celulară, funcția tractului gastrointestinal și altele [34].

Ritmul circadian este ajustat de către parametrii externi. Unul dintre cei mai importanți parametri se consideră a fi ciclul lumină-întuneric adițional temperaturii, obiceiurilor alimentare și factorilor sociali (*figura 1*). Când timpul de expunere la lumină este alterat de variațiile sezoniere sau modificări a patternului de somn, ritmul circadian se modifică corespun-

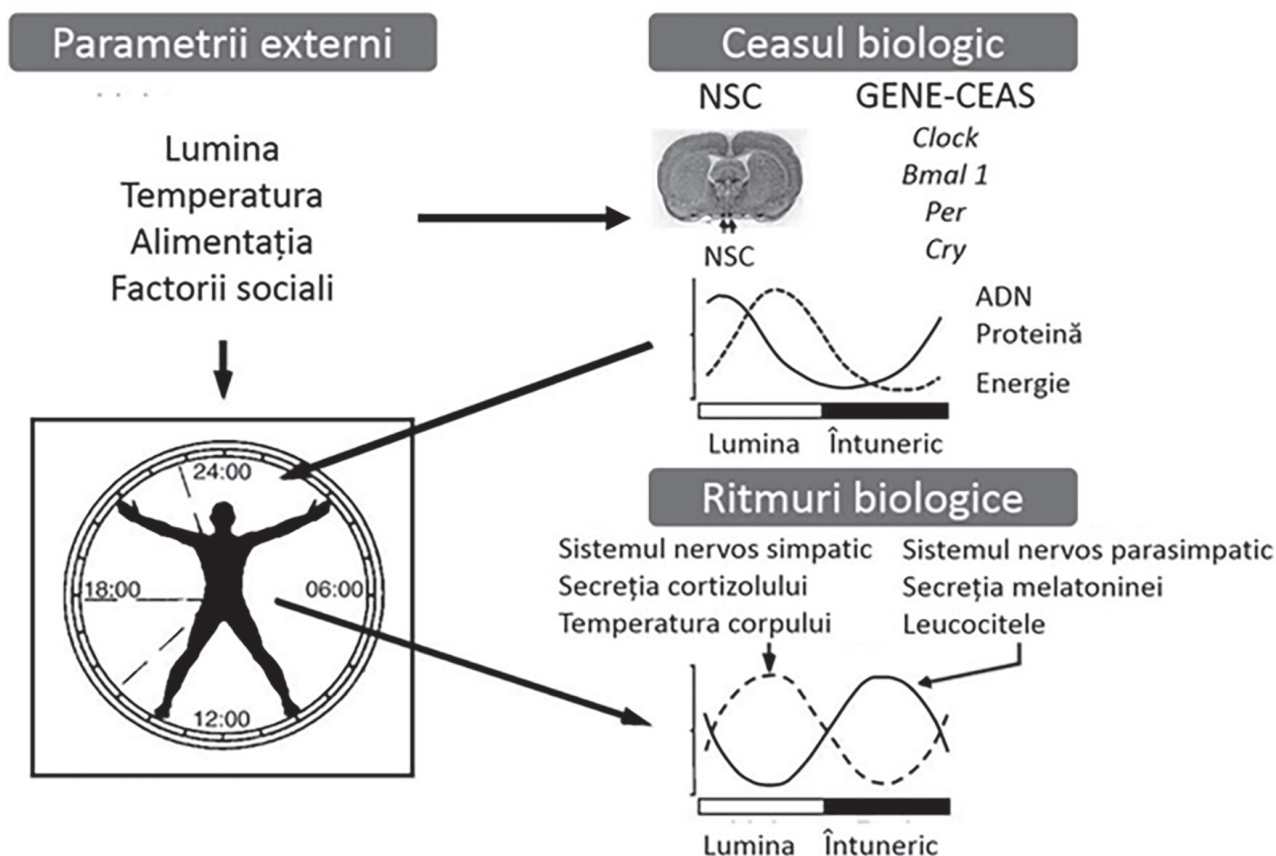


Figura 1. Reprezentarea schematică a ritmului circadian [tradus și adaptat 33].

zător semnalelor externe. Aceasta ajută corpului să se adapteze schimbărilor de mediu. Schimbările radicale ale factorilor externi, cum ar fi munca în ture sau orele suplimentare, dereglează ritmul circadian normal și pot duce la diferite stări patologice.

Ritmul circadian este generat și controlat de către rețeaua localizată în nucleul suprachiasmatic din hipotalamus, glanda pineală și genele-ceas din celulele întregului corp. Genele „Per”, „Bmal”, „CLOCK” și „CRY” și produsele lor împreună cu secreția ciclică de melatonină din glanda pineală constituie aparatul biologic de control al timpului. Acest sistem reglează ritmul biologic al subsistemelor periferice.

Nucleul suprachiasmatic (NSC) din hipotalamusul anterior reprezintă ceasul biologic central care sincronizează toate procesele ce au loc în organismul uman și le ajustează cu mediul înconjurător. NSC se sincronizează cu mediul înconjurător prin intermediul unor parametri externi așa ca lumina, temperatura, alimentația, factorii sociali. NSC controlează secreția melatoninei și sincronizează activitatea genelor-ceas din celulele întregului corp, astfel sincronizând toate procesele fiziologice în ritmuri biologice, așa ca activarea sistemului nervos simpatic/parasimpatic, secreția hormonilor, ridicarea/coborârea temperaturii corpului etc.. Scopul acestor ritmuri biologice este susținerea diverselor activități și comportamente caracteristice ființei umane: cognitivă, emoțională, fizică, odihnă, somn etc. Ritmul circadian fiind rezultatul sincronizării ritmurilor biologice, activităților umane și parametrilor externi.

**Melatonina.** Un factor important implicat în reglarea ritmului circadian este neurohormonul melatonina, sintetizat și secretat de către epifiză. Trebuie de remarcat că, deși epifiza secretă 80% din melatonină, există și alte surse: celulele tractului gastrointestinal, cortexul renal, retina, limfocitele, trombocitele, mastocitele [7]. Unele proprietăți ale melatoninei sunt cunoscute, altele încă se cercetează. Melatonina are caracteristici cronobiologice, poate regula ritmul circadian și normaliza somnul. Mai mult decât atât, s-a demonstrat funcția antioxidantă a melatoninei, care este folosită în tratamentul bolilor neurodegenerative. Unele studii experimentale și clinice au relatat noi proprietăți cum ar fi efectul oncostatic și imuno-modulator, capacitatea de a îmbunătăți dispoziția și a diminua anxietatea, de a regla metabolismul și masa corporală, de a regla funcția reproductivă, are efecte asupra sistemului cardiovascular și gastrointestinal. Un mare interes există și față de capacitățile antalgice ale melatoninei. Melatonina și-a demonstrat eficacitatea și siguranța în durerea nociceptivă și neuropatică în diferite studii. [8]

**Mecanismele de acțiune ale melatoninei.** Melatonina își exercită funcțiile prin 4 mecanisme [9]: (1). Legarea de receptori membranari; (2). Legarea de proteinele intracelulare, cum ar fi calmodulina; (3). Legarea la receptori nucleari; (4) Efectul antioxidant.

**Receptorii melatoninei.** Există receptori membranari MT1/ MT2/ MT3 și nucleari RZRα/ RZRβ pentru melatonină. Receptorii membranari sunt implicați în efectul analgetic al melatoninei, dat de localizarea acestora în talamus, hipotalamus, coarnele posterioare a măduvei spinării, tractul spinal trigeminal, nucleul nervului trigemen. A fost determinat că melatonina are un efect analgezic complex, care este bazat în principal pe inhibiția nocicepției spinale. Activare receptorilor melatoninei scade nivelul adenozinei monofosfat ciclice (AMPC) și guanozinei monofosfat ciclice (GMPc), inhibă mai mulți mediatori ca diacilglicerol, inositol trifosfat și acidul arahidonic în epifiza anterioară. Studiul electrofiziologic a demonstrat că melatonina activează canalele ionice calciu-dependente și poate bloca interacțiunea dintre calmodulină (CaM) și enzimele specifice [10].

În timp ce receptori membranari sunt situați preponderent în SNC, receptori nucleari sunt situați la periferie. Receptori membranari sunt asociați cu ritmul circadian, iar receptori nucleari sunt responsabili de imunomodularea periferică, creșterea celulară și diferențierea osoasă.

MT1 se găsesc preponderent în girusul dințat al hipocampusului, insulele Calleje din striatum, nucleii suprachiasmatici, coliculii superiori ai corpusculului cvadrigemen, substanța cenușie. Receptori MT1 duc la inhibarea adenilatciclazei prin legarea de proteinele G. Activarea receptorilor MT1 duce la scăderea ratei depolarizărilor neuronilor din SNC și supresează secreția de prolactină.

MT2 sunt localizați în hipocamp, nucleul reticular al talamusului, nucleul supraoptic, coliculul inferior al corpusculului cvadrigemen și partea ventrolaterală a substanței cenușii periapeductală. Studiile farmacologice au arătat că receptori MT2 reglează somnul, în special cel NREM. Receptori MT2 inhibă adenilatciclaza și guanilatciclaza prin legarea de proteinele G, ducând la reducerea producției de AMPC. Receptori MT2 sunt responsabili de efectul anxiolitic al melatoninei. Ei sunt implicați în activitatea antidepresantă, contribuie în patofiziologia tulburărilor de somn, anxietății, depresiei, bolilor neurodegenerative și durerii [10].

MT3 sunt localizați în ficat, rinichi, inimă, plămâni, intestin, mușchii striati și țesutul adipos brun. MT3 reprezintă reductaza 2 a chinonei (QR2), o enzimă de detoxifiere, care este implicată în prevenirea



oxidării prin inhibarea reacțiilor de transfer de electroni între chinone. Receptorul nuclear RZRb joacă un rol specific ca factor de transcripție în sistemul senzorial, pe de altă parte receptorul RZRα este implicat în reacția inflamatorie. Steinhilber și col. au raportat că melatonina prin intermediul receptorilor RZRα poate scădea expresia 5-lipooxigenazei, un important mediator inflamator din B-limfocite [11].

**Influența melatoninei asupra activității GABA-ergice.** Există date care sugerează că efectul central al melatoninei implică facilitarea transmisiei GABA-ergice prin modularea receptorilor GABA. Epifiza este conectată prin fibrele aferente cu nucleul suprachiasmatic, care la rândul său este conectat cu zona subventriculară și nucleul dorsomedial. Neuronii nucleului suprachiasmatic pot asigura excitația și inhibiția nucleului subventricular și nucleul preoptic ventrolateral (aceste mecanisme sunt mediate de glutamat și GABA, respectiv). A fost menționat deja că melatonina inhibă o serie de potențiale de acțiune în neuronii nucleului suprachiasmatic, care poate cauza lipsa inhibiției (în consecință excitarea structurilor inervate de nucleul suprachiasmatic) sau lipsa excitației (în consecință sporirea inhibiției). În plus, melatonina poate modula funcția receptorilor GABA. Experimentele au demonstrat că melatonina sporește afinitatea GABA către receptorii cerebrali. Mai mult, melatonina și analogii ei se pot lega de receptorii GABA. Aceste date sugerează o interconexiune importantă între melatonina și sistemul GABA, și unele dintre efectele neurofarmacologice a melatoninei (inclusiv activitatea hipnotică) sunt evident mediate de receptorii GABA și pot fi blocate prin antagoniștii GABA [12].

**Influența melatoninei asupra β-Endorfinei (BEND).** Concentrațiile ridicate ale BEND corelează cu o creșterea a latenței răspunsului la stimuli algici. Autorii studiului în care au cercetat influența melatoninei asupra BEND au ajuns la concluzia că melatonina stimulează eliminarea BEND din nucleii arcuați, aceasta putând explica parțial efectul analgezic al melatoninei [13].

**Influența melatoninei asupra pragului algic.** Zurowski și col. [14] au studiat efectele analgezice ale melatoninei pe modelul durerii neuropatice la șobolani. Șobolanilor cu alodinie și hiperalgezie le-a fost administrată melatonina, fapt care a dus la creșterea pragului de durere la stimulii mecanici. Diverse medicamente: naloxona (antagonist opioid), prazosina (antagonist MT3), luzindol (antagonist al MT1, MT2), picrotoxina (antagonist GABA) și flumazenil (antagonist benzodiazepinic) au fost administrate în combinație cu melatonina. Ca urmare, naloxona a

atenuat complet acțiunea antinociceptivă a melatoninei, iar luzindolul, flumazenilul și picrotoxina au redus semnificativ proprietățile analgetice ale melatoninei. Aceste rezultate sugerează că melatonina mărește pragul algic către stimulii mecanici și acest efect poate fi mediat prin activarea sistemului opioid și benzodiazepin-GABAergic.

Sumând datele de mai sus putem spune că melatonina, pe lângă funcțiile de reglare a ritmului circadian, este implicată în multe procese fiziologice, printre care și modularea durerii. O varietate de studii clinice și experimentale au arătat că intensitatea subiectivă și măsurată a durerii nu este constantă pe durata zilei. Bazându-se pe astfel de date, unii autori au sugerat că cauza controlului algic insuficient este observarea deficitară a pattern-ului preexistent al durerii și absența strategiilor de tratament în corelație cu ritmul circadian.

### Variația circadiană a durerii

**Durerea somatică.** Durerea somatică este tipul de durere generat de reacția receptorilor neuronalii la stimulii nocivi. Frederickson și col. au examinat ritmul circadian al răspunsului la durere și au observat că pragul algic a prezentat variații în timpul zilei, fiind cel mai mare seara târziu [15]. Durerea de dinți care este cea mai frecventă acuză în cabinetele stomatologice nu apare aleatoriu. Pollmann a examinat timpul de acțiune a anesteziei locale asupra durerii după intervențiile chirurgicale dentare. Rezultatul este că cea mai lungă durată este după-amiază, în jurul orei 15, în timp ce cea mai scurtă este dimineața devreme și noaptea. De asemenea, pragul de durere al dinților la stimularea electrică este mai scăzută în ultima parte a nopții. Aceste observații arată că durerea de dinți are loc mai mult dimineața devreme [16].

Durerea de origine musculo-scheletală constituie cea mai frecventă formă a durerii cronice. Intensitatea acestui tip de durere, la fel, prezintă dependență de timp. A fost raportat că pacienții cu artrită reumatoidă prezintă durerea cea mai severă dimineața, iar pacienții cu osteoartrită au cea mai violentă durere seara [17].

**Durerea neuropată.** Durerea neuropată este tipul de durere determinată de leziunea sistemului nervos și este definită de *International Association for the Study of Pain* ca durerea cauzată de o leziune sau boală a sistemului somatosensorial [18]. Takada și col. [19] au investigat patternul durerii neuropate la șoareci după ligaturarea nervului sciatic. Rezultatele au sugerat că modificările pragului algic sunt corelate cu ritmul circadian. Astfel, intensitatea durerii neuropate este minimă de dimineață, crește în timpul zilei și descrește peste noapte. Alte studiile clinice [20] au

sugerat că durerea se poate agrava în timpul nopții și determina tulburări de somn. Odrich și col. [21] au investigat patternul durerii diurne la pacienții cu neuropatie diabetică și post-herpetică și au determinat că la toți pacienții intensitatea durerii a crescut constant în timpul zilei. De menționat este că modelul circadian al durerii s-a menținut și după ce intensitatea acesteia a scăzut în urma tratamentului medicamentos.

### **Factorii care influențează variația circadiană a durerii:**

**Factori extrinseci** reprezintă totalitatea de senzații somatice (fizice, termice, dolore) care apar în urma activităților obișnuite ale unei persoane pe parcursul zilei. Acești factori ar putea explica variația circadiană a durerii. De exemplu, neuropatia diabetică (ND) este localizată la nivelul ambelor extremități inferioare. Altfel, activitățile fizice, inclusiv mersul pe jos, ar putea exacerba durerea la pacienții cu neuropatie diabetică. Gilron și col. sugerează că ritmicitatea durerii la pacienții cu ND este diferită față de cei cu nevralgie post-herpetică (NPH), și poate fi explicată prin sumația temporală a stimulilor algici din timpul zilei [22].

**Factori intrinseci** includ rețele neuronale, substanțe biologice active și gene:

**Influența sistemului opioid în perceperea durerii.** Opioizii endogeni joacă un rol semnificativ în modularea durerii. Takada și col. [23] au investigat expresia ARNm a diferitor *receptori opioizi* în cortexul frontal, substanța cenușie periapeductală (PAG), talamus și măduva spinării – regiuni anatomice cunoscute ca fiind implicate în percepția și modularea durerii. S-a observat o variație a expresiei receptorilor opioizi în PAG, arie cu rol critic în controlul descendent al durerii - expresia ARNm a fost mai mare la orele 14:00 și 20:00 și mai scăzută la orele 08:00. Astfel s-a observat o tendință corelativă între pragul algic și expresia ARNm a receptorilor opioizi. Totodată, unele articole raportează modificări circadiene a secreției opioizilor endogeni: *nivelul plasmatic al beta-endorfinelor* cel mai înalt a fost determinat la 08:00, iar cel mai mic la 20:00. Totodată imunoreactivitatea encefaline-like și betaendorfine-like a glandelor parotide este mai mare dimineața. Reșind din aceste rezultate, putem deduce că atât variația cantității receptorilor, dar și a opioizilor endogeni, poate influența variația circadiană a durerii [24].

**Melatonina.** Multiple studii au arătat relația dintre melatonină și durere, aceste relații au fost expuse mai sus în acest articol. Un aspect important care necesită de menționat este că durerea poate afecta secreția melatoninei. Rezultatele studiilor clinice au demonstrat că pacienții cu durere cronică au concentrație scăzută a melatoninei în plasmă și urină.

**Numeroase substanțe care influențează ritmul circadian (mediatori imuni și inflamatori).** Durerea în diverse condiții patologice prezintă variații temporale ale intensității în dependență de faza ciclului circadian. Variația diurnă este multifactorială și poate fi afectată de fluctuațiile neuroendocrine endogene, nivelul de activitate fizică sau alți factori externi. Durerea produsă prin mecanisme inflamatorii și autoimune prezintă cea mai mare intensitate dimineața devreme, la ora 07:00, ca și durerea postoperatorie, care este mai severă dimineața devreme. Durerea viscerală își are vârful în jurul miezului nopții, în timp ce durerea neuropatică crește în timpul zilei, pentru a ajunge la vârf la ora 22:00.

### **Ritmul circadian și sindromul cefalalgic.**

Aproximativ o treime din pacienții care suferă de migrenă au atacuri exclusiv legate cu somnul sau cu trezirea. Totodată, cefaleea asociată somnului poate sugera prezența unei tulburări de somn, iar tulburările de somn sunt frecvent acuzate de către migrenosi. Relația dintre mecanismele de somn și durere contribuie la explicația de ce oamenii se trezesc cu migrenă. O relație între somn și durere a fost anterior argumentată prin faptul că lipsa somnului scade pragul de durere la oamenii sănătoși. Tulburările de somn la fel reduc activitatea sistemului descendent inhibitor de control al durerii și astfel amplifică simptomele somatice spontane. Insomnia și migrena pot coexista, în special la pacienții cronici. De asemenea, somnolența excesivă, în special în timpul zilei, poate fi asociată cu durerea de cap [25].

S-a observat că *atacurile de migrenă* apar frecvent între orele 04:00-09:00, ceea ce ar putea sugera un mecanism de sincronizare care se referă la ritmul de somn sau la cel circadian sau la ambele. De asemenea, a fost stabilit că în cazul persoanelor cu un cronotip matinal (privighitori) crizele migrenoase sunt preponderent dimineața, iar la persoanele cu un cronotip visperal (bufnițe) crizele sunt după-amiază ori seara. Totodată, a fost stabilit că majoritatea migrenosilor sunt privighitori, de aceea, per total, cele mai multe crize migrenoase sunt dimineața. Lipsa de somn este un declanșator binecunoscut, așa cum este și excesul de somn. Somnolența excesivă poate face parte din faza premotorie înaintea atacului de migrenă sau simptom care urmează atacul. Somnul poate fi, de asemenea, terapeutic în timpul unui atac de migrenă și poate ajuta la încetarea atacului, în special la copii [26]. În același timp, analizând crizele migrenoase din aspectul ritmului infradian s-a observat că ele apar preponderent în timpul zilelor de lucru și mai rar în zilele de odihnă, în cazul femeilor sunt asociate unor faze ale ciclului menstrual care corespund cu va-

riația nivelului de estrogeni, de asemenea crizele sunt mai frecvente primăvara și toamna [2].

*Atacurile de cefalee cluster* sunt în relație extrem de precise cu ritmul circadian, există evidențe pentru legături cu factorii genetici (Clock, Nr1d1) și cu variația secreției melatoninei, cortizolului, vasopresinei, orexinei, testosteronului, prolactinei, hormonului somatotrop. De asemenea, în timpul crizelor la pacienții care suferă de cefalee cluster s-a observat creșterea fluxului sangvin la nivelul regiunii nucleului supra-chiasmatic și în regiunea anterioară și medială a fornixului, implicată în declanșarea furiei și automutilării. Atacurile, în 82% de cazuri, au loc la aceeași oră, cel mai frecvent fiind ora 2 de noapte. Analizând factorii declanșatori ai crizelor cluster putem observa că aceștia la fel au tangențe cu ritmul circadian: efortul fizic (o componentă importantă a ritmului circadian), alcoolul (deregulează ritmul circadian); în același timp o mare parte din pacienți care suferă de cefalee cluster sunt fumători, iar nicotina influențează activitatea ceasului biologic [2]. În același timp, denumirea cefalee cluster are o semnificație veritabilă care explică pattern-ul de timp al acceselor – în ciorchine, cu alte cuvinte crizele apar una după alta timp de câteva săptămâni într-o perioadă anumită a anului, de obicei toamna și primăvara, după care luni sau chiar ani întregi pacientul este liber de crize. Acest lucru indică din nou spre perturbări în biologia somnului și ritmurile nu doar circadiene, dar și infradiene la pacienții cu cefalee cluster [26].

*Cefaleea hipnică* este considerată a fi o formă rară de cefalee, care afectează în principal femeile de vârstă înaintată, prin atacurile severe de cefalee care le trezește din somn. Integritatea stadiilor somnului se modifică odată cu vârsta, încât vârstnicii au un somn mult mai scurt. Deci, ar putea fi rezonabil să presupunem că cefaleea hipnică rezultă dintr-o reducere a duratei de somn cu unde lente la persoanele afectate. Interesant este faptul că cafeina este o metodă eficientă de tratament în unele cazuri [26].

*Cefaleea matinală* este considerată adesea un simptom al sindromului de apnee obstructivă în somn. În plus, persoanele cu narcolepsie care au atacuri de somn brusc instalate, incontrolabile, au o proporție mai mare de cefalee decât populația generală.

### **Influența melatoninei asupra sindromului cefalalgic**

**Melatonina și migrena.** La pacienții care suferă de migrenă, în zilele cu crize migrenoase nivelul de melatonină este mai mic, iar inhibiția secreției melatoninei de către lumină este mai puternică. Totodată, melatonina poate scădea frecvența și intensitatea sindromului algic prin mecanisme analgezice inerente și

normalizarea ritmului circadian [27]. Receptorii pentru melatonină au fost găsiți în ganglionul și nucleii nervului trigemen, sugerând că melatonina reduce nocicepția trigeminală [28]. În cadrul altui studiu, a fost evaluată eficacitatea melatoninei în prevenirea migrenei, astfel Peres și col. au demonstrat că 3 mg de melatonină înainte de somn pot scădea frecvența, intensitatea și durata durerii în migrenă. Iar într-un studiu recent, agonistul melatoninei, agomelatina, a fost utilizat cu succes în tratamentul migrenei la pacienții care au administrat 25 mg pe zi timp de 3 luni, ducând la o scădere a frecvenței și duratei acceselor. În plus, tratamentul cu agomelatina a dus la scăderea nivelului de depresie și normalizarea somnului la acești pacienți. [29]

**Melatonina și cefaleea cluster.** Patogeneza cefaleei cluster rămâne neclară, dar conceptul modern sugerează implicarea ritmului circadian în patogenia acestei boli. Studiile au determinat scăderea secreției nocturne de melatonină la pacienții cu cefalee cluster în comparație cu cei sănătoși, dar și nivel mai scăzut al melatoninei în timpul atacului decât în perioada remisiei. Studiul în care pacienții cu cefaleea cluster au primit câte 10 mg de melatonină sau placebo înainte de somn timp de 14 zile, a determinat o scădere considerabilă a intensității și frecvenței atacurilor în grupul studiat față de grupul control. Mai mult, grupul de studiu a prezentat o tendință de reducere a administrării analgeticelor în comparație cu grupul control [30], totuși efectele antalgice ale melatoninei sunt dependente de doza ei, deoarece, într-un alt studiu pacienților cu cefalee cluster le-a fost administrat 2 mg de melatonină, dar nu au fost găsite diferențe semnificative între grupurile comparate, ceea ce a fost explicat prin doza mică a melatoninei [31].

**Melatonina și cefaleea tensională.** Melatonina a prezentat eficacitate în cefaleea tensională. Miano și col. au studiat posibilitatea prevenției cefaleei tensionale la copii. În studiu au fost implicați 21 de participanți care au administrat 3 mg de melatonină înainte de somn timp de 3 luni. După terapie, 14 din 21 de pacienți au raportat o scădere cu cel puțin 50% a intensității sindromului algic și 4 din ei nu au mai suportat vreun atac de durere. [32]

### **Concluzie**

Examinarea minuțioasă a ritmului circadian și a factorilor care îl pot influența la pacienții cu patologii terapeutice, în care prevalează sindromul algic, permite stabilirea unor direcții noi de tratament. Utilizarea metodelor nemedicamentoase și farmacologice pentru rezolvarea tulburărilor de ritm circadian oferă rezultate promițătoare, permite diminuarea dozelor



preparatelor antalgice și evitarea cronicizării. Iar utilizarea melatoninei sau a agoniștilor ei în tratamentul sindromul cefalgic ameliorează frecvența și intensitatea acestuia. Studiarea relației dintre ritmul circadian, somn și durere rămâne un teren deschis pentru cercetări și noi descoperiri orientate spre soluționarea sindromul algic.

### Bibliografie

1. Cruz MM and Manetta I. „Sleep and pain: a circadian multi-challenge rather than a simple bidirectional pathway”. LETTER TO THE EDITOR. BrJP. São Paulo, 2019;2(3):303-4. DOI 10.5935/2595-0118.20190055.
2. Mark J. Burish et al. „Emerging relevance of circadian rhythms in headaches and neuropathic pain” *Acta Physiol (Oxf)*, 2019; 225(1): e13161. doi:10.1111/apha.13161.
3. Megan Hastings Hagenau et. al. „The Modulation of Pain by Circadian and Sleep-Dependent Processes: A Review of the Experimental Evidence.” 2017 <https://doi.org/10.1101/098269>. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/098269v1>.
4. Smolensky MH, Peppas NA, „Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007;59:828-851, ISSN 0169-409X.
5. Rosenwasser A, „Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms”, *Brain Reserch Reviews*, 2009;61:281–306, ISSN 0165-0173.
6. Segal J, Tresidder K, Bhatt Ch, Gilron I, Ghasemlou N, „Circadian control of pain and neuroinflammation”, *Journal of Neuroscience Research*, 2018;96:1002–1020, ISSN 0360-4012.
7. Danilov A, Kurganova J, „Melatonin in Chronic Pain Syndromes”, *Pain*, 2016;5: 1-17, ISSN 1872-6623.
8. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R, „Melatonin: nature’s most versatile biological signal?”, *FEBS Journal*, 2006, vol. 273, pag. 2813–2838, ISSN 1742-464X.
9. Ekmekcioglu C. „Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance”, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2006, vol. 60, pag. 97-108, ISSN 0753-3322.
10. Comai S, Gobbi G, ”Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology”, *The Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 2014, vol. 39, pag. 6-21, ISSN 1180-4882.
11. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, „Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways”, *Progress in Neurobiology*, 2008, vol. 85, pag. 335-53, ISSN 0310-0082.
12. Marseglia L, D’Angelo G, Manti S, Aversa S, Arigo T, Gitto E, „Analgesic, anxiolytic and anaesthetic effects of melatonin: new potential use in pediatrics”, *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, vol. 16(1), pag. 1209-1220, ISSN 1422-0067.
13. Yu CX, Wu GC, Xu SF, Chen CH, „Melatonin attenuates the intensity of beta-endorphin immunoreactivity in the arcuate nucleus of rat hypothalamus”, *Sheng Li Xue Bao*, 2000, vol. 52(3), pag. 263-266, ISSN 0371-0874.
14. Zurowski D, Nowak L, Machowska A, Wordliczek J, ”Exogenous melatonin abolishes mechanical allodynia but not thermal hyperalgesia in neuropathic pain. The role of the opioid system and benzodiazepine-gabaergic mechanism”, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2012, vol. 63, pag. 641-647, ISSN 0867-5910.
15. Frederickson RC, Burgis V, Edwards JD, „Hyperalgesia induced by naloxone follows diurnal rhythm in responsiveness to painful stimuli”, *Science*, 1977, vol. 198, pag. 756-758, ISSN 0036-8075.
16. Pöllmann L, „Circadian changes in the duration of local anaesthesia”, *International Journal of Oral Surgery*, 1982, vol.11, pag. 36-39, ISSN 0300-9785.
17. Cutolo M, Masi AT, „Circadian rhythms and arthritis”, *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2005, vol.31, pag. 115-129, ISSN 0889-875X.
18. Czeisler CA, „Duration, timing and quality of sleep are each vital for health, performance and safety”, *Sleep Health*, 2015, vol. 1(1), pag. 5-8, ISSN 2352-7226.
19. Takada T, Yamashita A, Date A, „Changes in the circadian rhythm of mRNA expression for  $\mu$ -opioid receptors in the periaqueductal gray under a neuropathic pain-like state”, *Synapse*, 2013, vol. 67, pag. 216-223, ISSN 1098-2396.
20. Belgrade MJ, „Following the clues to neuropathic pain. Distribution and other leads reveal the cause and the treatment approach”, *Postgraduate Medicine*, 1999, vol. 106, pag. 127-140, ISSN 0022-3859.
21. Odreich M, Bailey JM, Cahill CM, Gilron I, „Chronobiological characteristics of painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: diurnal pain variation and effects of analgesic therapy”, *Pain*, 2006, vol. 120, pag. 207-212, ISSN 1872-6623.
22. Gilron I, Bailey JM, Vandenkerkhof EG, „Chronobiological characteristics of neuropathic pain: clinical predictors of diurnal pain rhythmicity”, *The Clinic Journal of Pain*, 2013, vol. 29, pag. 755-759, ISSN 0749-8047.
23. Takada T, Yamashita A, Date A, „Changes in the circadian rhythm of mRNA expression for  $\mu$ -opioid receptors in the periaqueductal gray under a neuropathic pain-like state”, *Synapse*, 2013, vol. 67, pag. 216-223, ISSN 1098-2396.
24. Petraglia F, Facchinetti F, Parrini D, Miceli G, De Luca S, Genazzani AR, „Simultaneous circadian variations of plasma ACTH, beta-lipotropin, beta-endorphin and cortisol”, *Hormone Research*, 1983, vol. 17, pag. 147-152, ISSN 0301-0163.
25. Miller VA, Palermo TM, Powers SW, Scher MS, Hershey AD, „Migraine headaches and sleep disturbances in children”, *Headache*, 2003, vol. 43(3), pag. 362-368, ISSN 0017-8748.
26. Sleep and migraine, The migraine trust, [Online] <https://www.migrainetrust.org/living-with-migraine/coping-managing/sleep/>, [Accessed: 06 martie 2019].
27. Alstadhaug K, Salvesen R, Bekkelund S, „24-hour distribution of migraine attacks”, *Headache*, 2008, vol. 48(1), pag. 95–100, ISSN 1526-4610.
28. Masruha MR, de Souza Viera DS, Minett TS,



Cipolla-Neto J, Zuckerman E, Vilanova LC, Peres MF, „Low urinary 6-sulphatoxy-melatonin concentrations in acute migraine”, *The Journal of Headache and Pain*, 2008, vol. 9, pag. 221–34, ISSN 1129-2369.

29. Danilov A, Kurganova J, „Melatonin in Chronic Pain Syndromes”, *Pain*, 2016, vol. 5, pag. 1-17, ISSN 1872-6623.

30. Leone M, D’Amico D, Moschiano F, „Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups”, *Cephalalgia*, 1996, vol. 16, pag. 494–496, ISSN 0333-1024.

31. Pringsheim T, Magnoux E, Dobson CF, „Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster

headache: a pilot study”, *Headache*, 2002, vol. 42, pag. 787–792, ISSN 0017-8748.

32. Miano S, Parisi P, Pellicci A, Luchetti A, Paolino MC, Villa MP, „Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children”, *Neurological Sciences*, 2008, vol. 29(4), pag. 285–287, ISSN 1590-1874.

33. S. Ohdo. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Advanced drug delivery reviews*. 2010, vol 62 (9-10), pag. 859-75.

34 Halberg et al. Transdisciplinary unifying implications of circadian findings in the 1950s *Journal of Circadian Rhythms* 2003, 1:2.